

83

ANNÉE 1931

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ANDRÉ SERRE

Né le 16 Octobre 1903, à Saint-Flôret (Puy-de-Dôme)

Des cas d'Anémie Aiguë

dans

l'Ulcéro-Cancer de l'Estomac

Président : M. le Professeur LÉPER

TOULOUSE
IMPRIMERIE HENRI CLÉDER
28, RUE DE LA POMME 23

1931

ANNÉE 1931

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ANDRÉ SERRE

Né le 16 Octobre 1903, à Saint-Flôret (Puy-de-Dôme)

Des cas d'Anémie Aiguë

dans

l'Ulcéro-Cancer de l'Estomac

Président : M. le Professeur LÉPER

TOULOUSE
IMPRIMERIE HENRI CLÉDER
28, RUE DE LA POMME 28

—
1931

Le Doyen : M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	N...
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des malad. mentales et des malad. de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

<i>Neurologie et Psychiâtrie</i>	ALAJOUANINE.
<i>Physiologie</i>	BINET.
<i>Pathologie médicale</i>	AUBERTIN.
<i>Pathologie médicale</i>	BÉNARD (Henri).
<i>Chimie biologique</i>	SAUNIÉ.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	BROCQ.
<i>Pathologie médicale</i>	BRULÉ.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	CADENAT.
<i>Pathologie médicale</i>	CATHALA.
<i>Pathologie médicale</i>	CHABROL.
<i>Pathologie médicale</i>	CHEVALLIER.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	DE GAUDART-D'ALLAINES.
<i>Physique</i>	DOGNON.
<i>Pathologie médicale</i>	DONZELOT.
<i>Obstétrique</i>	ECALLE.
<i>Urologie</i>	FEY.
<i>Pathologie expérimentale</i>	GARNIER.
<i>Bactériologie</i>	GASTINEL.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	GATELLIER.
<i>Histologie</i>	GIROUD.
<i>Pathologie médicale</i>	HARVIER.
<i>Anatomie</i>	HOVELACQUE.
<i>Pathologie médicale</i>	HUTINEL.
<i>Hygiène</i>	JOANNON.
<i>Parasitologie</i>	N...
<i>Chimie biologique</i>	LABBÉ (Henri).
<i>Pathologie médicale</i>	LAROCHE (Guy).
<i>Oto-rhino-laryngologie</i>	LEMAITRE.
<i>Anatomie pathologique</i>	HUGUENIN.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	LEVEUF.
<i>Neuro-psychiâtrie</i>	LÉVY-VALENSI.
<i>Pathologie médicale</i>	LIAN.
<i>Pharmacologie</i>	MERCIER (Fernand).
<i>Histologie</i>	MILLOT.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	MONDOR.
<i>Pathologie médicale</i>	MOREAU.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	MOULONGUET.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	MOURE.
<i>Histologie</i>	MULON.
<i>Anatomie pathologique</i>	OBERLING.
<i>Anatomie</i>	OLIVIER.
<i>Médecine légale</i>	PIÉDELIEVRE.
<i>Obstétrique</i>	PORTES.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	QUÉNU.
<i>Physiologie</i>	RICHET.
<i>Dermatologie et syphiligraphie</i>	SÉZARY.
<i>Pathologie médicale</i>	VALLERY-RADOT (Pasteur).
<i>Obstétrique</i>	VAUDESCAL.
<i>Ophtalmologie</i>	VELTER.
<i>Histologie</i>	VERNE.
<i>Obstétrique</i>	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

	MM.
<i>Pharmacologie</i>	BUSQUET.
<i>Obstétrique</i>	GUÉNIOT.
<i>Obstétrique</i>	LEQUEUX.
<i>Parasitologie</i>	NEVEU-LEMAIRE.
<i>Histologie</i>	RETTERER.
<i>Physique</i>	ZIMMERN.
<i>Anatomie pathologique</i>	LEROUX.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
<i>Clinique médicale</i>	ABRAMI. CHIRAY. DEBRE. DUVOIR. FIESSINGER. LAIGNEL-LAVASTINE. BASSET. CHEVASSU. HEITZ-BOYER.
<i>Clinique chirurgicale</i>	MATHIEU. MOCQUOT. PROUST. SCHWARTZ. LE LORIER.
<i>Clinique obstétricale</i>	LEVY-SOLAL. METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
<i>Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.</i>	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
<i>Stomatologie</i>	FREY.
<i>Education physique</i>	CHALLEY-BERT.
<i>Radiologie clinique</i>	LEDoux-LEBARD.
<i>Puériculture</i>	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉPER

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Thérapeutique Médicale

Officier de la Légion d'honneur

PRÉFACE

Nous tenons à remercier, au début de ce travail, tous ceux qui nous ont dirigé au cours de nos études et nous ont instruit par leurs leçons et leurs exemples.

Nous remercions tout spécialement Monsieur le Professeur LÆPER de la bienveillance qu'il a montré à notre égard pendant notre séjour dans son service et dont les travaux ont servi de base à l'élaboration de cette thèse.

Nous adressons aussi notre reconnaissance à Monsieur le Docteur LEMAIRE dont les conseils éclairés nous ont beaucoup aidé dans ce travail.

Enfin, que tous les maîtres qui ont contribué à notre formation médicale, nos professeurs de la Faculté de médecine de Paris et de l'Ecole de plein exercice de Clermont-Ferrand soient assurés de notre vive gratitude et trouvent ici le témoignage de nos sincères remerciements.

Des cas d'Anémie Aiguë dans l'Ulcéro-Cancer de l'Estomac

Dans le service du Professeur Lœper à l'Hôpital de la Pitié, un de nos malades atteint d'ulcéro-cancer, fut emporté en l'espace de quelques jours par une anémie pernicieuse à l'évolution foudroyante.

Cette observation nous a paru très intéressante car, au point de vue clinique, de pareils cas sont rarement observés ; d'autre part, au point de vue biologique, l'apparition d'une anémie intense, son installation brutale et son évolution accélérée sont d'explication délicate.

Ceci nous a conduit à rechercher les cas semblables qui avaient été observés et à essayer de les interpréter.

Lorsqu'on relit les travaux publiés par Hayem en 1901 sur l'ulcéro-cancer prépylorique, on voit que cet auteur a été frappé par deux points très particuliers :

L'évolution extraordinairement rapide, galo-pante, presque foudroyante de certains ulcus can-cérisés.

L'importance des phénomènes anémiques et des accidents hémorragiques dans la plupart des cas d'ulcéro-cancers (sur les quatre ulcéro-cancers) qu'il présentait, trois avaient succombé à des acci-dents d'anémie grave à marche rapide, avec des hémorragies digestives répétées.

Marcorelles, dans sa thèse de 1910, cite de même un cas d'ulcéro-cancer accompagné d'anémie aigue.

Enfin, plus récemment, l'intensité de l'anémie, l'importance des hémorragies, la rapidité foudroyante de l'évolution se trouve dans une observation publiée par MM. Carnot, H. Besmard et Boltanski sous le titre : « Anémie pernicieuse hémorragipare au cours d'un ulcéro-cancer de l'estomac. »

La juxtaposition de ces observations justifie leur groupement dans une étude d'ensemble : ainsi s'avère l'intérêt clinique qui malgré leur rareté s'attache à de tels faits, et, ainsi se trouve posé parallèlement le problème de leur pathogénie.

Nous exposerons d'abord les observations des auteurs précités, nous reproduirons la nôtre, et, nous tenterons ensuite de dégager le mécanisme qui préside au développement de ces anémies pernicieuses foudroyantes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION DU PROFESSEUR HAYEM
parue dans *la Presse médicale* (mai 1901).

Homme vigoureux, 40 ans. Aucun antécédent héréditaire intéressant. Marbrier. Bien qu'exposé à respirer les poussières, il n'avait pas contracté d'affection sérieuse des voies respiratoires. N'avait jamais été malade. Pas de syphilis dans ses antécédents. Fort mangeur et gros buveur (3 chopines de vin, 3 à 4 absinthes par jour).

Le début remontait à cinq ans environ : douleurs après les repas sous forme de crampes siégeant au creux épigastrique et irradiant dans le dos. Tantôt apparition demi-heure après les repas, tantôt un peu plus tard. Quand elles étaient trop fortes, elles s'accompagnaient de régurgitations acides agaçant les dents.

Souvent aussi, des vomissements survenaient quatre heures après les repas ; ils étaient muqueux ou alimentaires, parfois striés de sang, faisaient momentanément disparaître les douleurs. En même temps, inappétence, surtout pour la viande, mais pas de troubles intestinaux.

Cette première phase de la maladie : dyspepsie douloureuse avec crises paroxystiques, dura quatre ans. Le malade continuait à travailler en combattant ses souffrances uniquement par un régime alimentaire composé surtout de lait et de légumes.

Au mois de juillet 1900 surviennent plusieurs hématomèses petites. A partir de ce moment, l'affection revêtit plus franchement les caractères de l'ulcus chronique.

Le traitement fut celui de l'ulcus : repos, régime lacté, sous-nitrate de bismuth à hautes doses. Le malade peut repartir le 27 août très amélioré, mais non guéri. Quelques jours après sa sortie de l'hôpital, il fut repris de douleurs très violentes l'obligeant à marcher courbé en deux ; les vomissements qui avaient cessé momentanément reparurent.

Se reproduisant en moyenne quatre fois par jour, ils entraînèrent bientôt un certain degré d'amaigrissement.

Le malade revient dans le service le 9 octobre. Violentes douleurs xiphoïdiennes et rachidiennes.

L'examen du suc gastrique pratiqué le 24 octobre montra une hyperchlordrie légère ; on recommence le traitement médical de l'ulcère ; le malade soulagé quitte l'hôpital le 19 novembre.

Le 24 novembre, il abandonne son travail ; les crises douloureuses accompagnées de vomissements de sang rouge nécessitent une troisième entrée à l'hôpital le 27 novembre.

A ce moment il avait des hématomèses accompagnées de méléna ; en plus, il présentait de la pâleur, de l'amaigrissement et une anémie intense. Ce malade fit un long séjour dans le service pour y suivre une cure complète de l'ulcère, car son cas avait été jugé grave.

Le 15 février 1901, donc après un mois et demi de traitement, il part en convalescence à Vincennes, apparemment en bon état.

Le 5 mars 1901, nouvelle entrée à l'hôpital.

On est frappé par sa grande anémie, s'accompagnant de troubles vasculaires intenses. Hématémèses peu abondantes, mais plus répétées qu'auparavant et constituées par du sang noir ; la constipation qui avait fait défaut jusqu'à ce moment apparaît.

Le traitement, cette fois, fut impuissant tout à fait.

Malgré le repos le plus absolu et le régime le plus sévère, les hémorragies continuèrent sous forme d'un melœna persistant, même en dehors de toute hématémèse ; l'intolérance gastrique était absolue ; l'anémie devint progressivement extrême.

En vain on eut recours à des injections de sérum artificiel sous la peau et dans les veines.

Le malade, devenu de plus en plus exsangue, succombe dans le coma le 30 mars après avoir présenté durant quelques jours, une phlegmatia du membre inférieur droit.

L'EXAMEN microscopique des pièces recueillies à l'autopsie prouve que ce malade a succombé à la transformation cancéreuse d'un ulcère chronique.

C'est un processus tout-à-fait au début que l'on saisit.

Macroscopiquement, il s'agit d'un ulcère typique. Il a fallu un examen histologique sur une pièce parfaitement fixée pour qu'on puisse reconnaître quelques parties cancéreuses encore au début et strictement localisées à la muqueuse en apparence non modifiée.

DESCRIPTION DE LA PIÈCE ANATOMIQUE.

L'estomac n'est ni dilaté ni déformé. Il n'est entouré d'aucun ganglion lymphatique visiblement altéré, mais il existe des adhérences entre la région pylorique et la face inférieure du foie. Quand on a soulevé le foie, l'estomac s'est déchiré au ni-

veau des adhérences et le liquide de Müller injecté dans la cavité stomacale aussitôt après la mort, s'est écoulé dans le péritoine.

La perforation produite est située sur la face postérieure de l'estomac, tous près du pylore et de la petite courbure, de sorte qu'il empiète autant sur la face antérieure que sur la face postérieure de l'estomac.

La forme en est semi-lunaire, le bord convexe est tourné vers l'œsophage, le bord concave vers le pylore.

Le grand diamètre perpendiculaire à la petite courbure mesure cinq centimètres, le petit diamètre un centimètre $1/2$. Les bords sont arrondis, taillés à pic ; ils surplombent le fond, surtout du côté stomacal.

Le fond est lisse et régulier ; la perforation y est visible sous la forme d'une fente étroite. Une coupe de la lésion faite le long de la petite courbure reproduit l'aspect classique de l'ulcère chronique à fond épiplœique.

Sur le reste de l'estomac, il n'y a pas d'autre ulcère ni d'autre cicatrice. La muqueuse stomacale a un aspect mamelonné, elle ne présente des plis qu'au voisinage du pylore.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES.

Le bord stomacal surplombe le fond dont il est séparé par une sorte d'échancrure ; il est constitué par la muqueuse et la muscularis mucosæ débordant les couches sous jacentes, puis par les tuniques sous muqueuse et musculuse, et enfin par du tissu fibreux.

Le bord duodénal forme une paroi à peu près verticale ; on y distingue la muqueuse et la musculuse et plus profondément la couche celluleuse assez épaisse et un faisceau de fibres musculaires représentant le pied de la valvure pylore : Celle-ci n'est pas atteinte par le processus ulcéreux, mais simplement renversée sur le duodénum.

Le fond est constitué par une lame épiploïque complètement fibreuse dans la portion superficielle et plus profondément par des tractus épais circonscrivant des amas de cellules adipeuses.

Cette disposition des plans est absolument caractéristique de l'ulcère chronique perforant à fond épiploïque.

L'examen des coupes à un plus fort grossissement montre les principales particularités suivantes :

Au niveau du fond, il a été impossible de trouver un seul groupe cellulaire offrant la structure des éléments cancéreux. Il n'y a pas non plus trace de cancer dans un petit ganglion lymphatique compris au milieu des trousseaux conjonctifs de la bande fibro-épiploïque.

Sur nos coupes, la cancérisation n'existe qu'au niveau des bords de l'ulcère et seulement dans des points très limités.

Le bord stomacal n'est atteint que dans la partie de la muqueuse qui, sous forme d'un petit mamelon surplombe directement l'ulcération.

Plus en dehors, on voit quelques mamelons en voie de nécrose.

Sur le bord duodénal, les lésions sont disposées d'une façon analogue avec cette différence cepen-

dant, qu'un petit bourgeon cancéreux a perforé la muscularis mucosæ et s'est développé dans la partie immédiatement sous-jacente.

Le cancer revêt le type alvéolaire à petites cellules et paraît débiter par les épithéliums des glandes devenues irrégulières et par place kystiformes.

Dans les débris de la surface, quelques cellules détachées ont les caractères des cellules néoplasiques.

Près de l'ulcère, la muqueuse est atteinte de catarrhe muco purulent, tandis que plus loin, on ne note que des lésions de gastrite atrophique. Pas de noyau cancéreux dans les autres organes.

Le point induré du foie correspondant à l'adhérence déchirée est simplement sclérosé sans dégénérescence épithéliomateuse.

La rate est petite et dure comme dans certains états cachectiques.

Pour cette observation, le processus néoplasique a été surpris à son stade initial avant d'avoir produit la moindre transformation macroscopique.

OBSERVATION DE MARCORELLE

Thèse de Paris, 1910

Tumeur de l'estomac greffée sur un ulcère ancien constaté à l'autopsie. Anémie intense avec pâleur cireuse des téguments, mais sans amaigrissement notable.

Troubles circulatoires : subjectivement, palpitation douloureuse. Objectivement : augmentation d'intensité des pulsations cardiaques.

C'est une femme de 43 ans. Elle entre dans le service le 9 mars 1877. Depuis deux années elle accuse des troubles importants du côté de son estomac. Douleurs survenant

par crises deux à trois heures après les repas et suivies de vomissements. La malade vient à l'hôpital dans un état d'adynamie et de faiblesse profonde.

Les examens de sang, pratiqués tous les 3 jours, montrent une modification tout à fait analogue à un cas d'anémie pernicieuse observé simultanément, mais encore plus marqué.

La plupart des globules rouges sont diminués de moitié ou d'un quart de leur volume normal. A côté, mêmes formes normales que dans l'anémie pernicieuse ; dépression centrale profonde, épaisseur considérable, prolongements.

Les globules blancs sont bien augmentés de nombre, mais ont leur volume normal, avec beaucoup de granulations.

Aucun élément nucléaire coloré ; le sang est fluide, presque vermeil.

Aux examens consécutifs, on constate une diminution relative du nombre des éléments. Puis apparaissent des formes bizarres ; par exemple, des formes à prolongements, fins, longs, arqués. Le corps des cellules donne l'impression très nette d'une très grande flexibilité.

3 juin : Grande augmentation des globules blancs : 1/50 est leur proportion par rapport aux hématies. La plupart sont gros, de forme amœboïde, à prolongements flous qui, durant l'examen, s'allongent et se raccourcissent (à la température de 25°), ce qui provoque des variations assez rapides dans la forme des cellules. Grosses masses protoplasmiques à granulations ; pas de noyaux visibles.

Beaucoup de ces masses protoplasmiques étaient si floues qu'elles paraissaient réduites à leurs grosses granulations et à de petits amas moléculaires.

L'état de la malade avait changé : elle accusait une grande sensibilité à l'épigastre et avait vomi une fois. Diminution croissante des forces : œdème. Pas d'hémorragie rétinienne, mais une extrême pâleur du fond d'œil. Pas de température.

Dans la nuit du 9 au 10 juin : délire.

10 juin : collapsus et mort.

AUTOPSIE :

La cause immédiate de la mort réside dans un caillot récent, ayant pris naissance dans un vaisseau corrodé de la région pylorique de l'estomac. Une zone cicatricielle de la dimension d'un petit écu sur la face antérieure de l'estomac, avec, pour fond, la surface hépatique sous-jacente, est le siège d'une infiltration carcinomateuse, mais sans ulcération. L'infiltration gagne la région pylorique et présente à ce niveau une ulcération profonde.

Indépendamment d'une anémie extrême des divers organes, et d'une dégénérescence graisseuse très marquée du foie et des reins, on trouve sur diverses coupes du muscle cardiaque un fin réseau régulier blanc jaunâtre dont la trame élégante transparait très nette sous l'épicarde. Ecchymoses disséminées sur l'épicarde. Petite cavité kystique dans la troisième portion du noyau lenticulaire gauche. La cavité médullaire du fémur droit paraît remplie, depuis la limite de l'épiphyse jusqu'à son 1/3 inférieur d'une moëlle blanche légèrement gris rougeâtre ; dans le 1/3 inférieur de la diaphyse on trouve de la graisse jaune.

Il en existe aussi d'ailleurs dans le tissu spongieux de la tête du col.

Le sternum possède une moëlle abondante, moëlle, rouge foncée.

L'examen microscopique de la moëlle osseuse prouve l'existence en abondance d'éléments nucléés, colorés, très visibles dans le champ du microscope. Ils possèdent pour la plupart un peu plus que la dimension des hématies normales.

Une couche de protoplasma faiblement coloré, homogène, entourant le noyau finement granulé,

incolore, volumineux, tantôt central, tantôt excentrique, telle est la forme presque constante de ces éléments.

A côté, formant une partie importante de la moelle de petits globules rouges sans noyau de diverses tailles, ressemblant tout à fait aux microcytes observés pendant la vie et très peu colorés. Pour un certain nombre d'entre eux on observe des grains colorés, très réfringents.

Une partie considérable de la moelle est formée par de gros éléments non colorés en presque aussi grande quantité que les colorés, de formes variées et d'aspect épithélioïde avec un gros noyau arrondi facilement visible ; ils ressemblent tout-à-fait à ceux observés pendant la vie dans le sang. — Petits éléments ronds, incolores en nombre relativement restreint. Peu de cellules graisseuses. Les cristaux de Charcot sont absents.

La moelle du sternum présente des modifications tout-à-fait analogues. Ici encore, l'abondance des éléments colorés et nucléés est frappante.

OBSERVATION DE MM. CARNOT, H. BESNARD et BOLTANSKI

Publiée en 1927.

M^{me} C..., 27 ans, sans profession, entre le 17 février 1927, salle Gübler, lit n° 32, pour des épistaxis rebelles accompagnant une anémie intense et un état de faiblesse extrême.

Le début des accidents actuels paraît remonter à environ trois mois. Après quelques troubles digestifs vagues, marqués par des sensations douloureuses dans l'épigastre et l'hypocondre droit, sans horaire précis, sans vomissements, sans melœna, la malade sentit ses forces rapidement décliner ; en même temps se constituait un subictère léger avec pâleur des téguments.

Au début de février, un syndrome hémorragique fait son apparition.

Le 7, les règles deviennent extrêmement abondantes, constituent de véritables hémorragies.

Le 14 février survient une grande épistaxis qui nécessite un tamponnement.

Le 17 février, une nouvelle épistaxis détermine la malade à rentrer à l'hôpital.

A l'examen, on est, d'emblée, frappé par l'aspect des téguments : ils présentent à la fois une pâleur intense et un subictère des plus nets. Les muqueuses conjonctivales, linguale participent au double processus.

L'épistaxis qui a motivé l'entrée persiste goutte à goutte malgré un tamponnement. Le syndrome hémorragique s'affirme encore par de nombreuses ecchymoses siégeant sur les membres inférieurs, et qui n'ont succédé à aucun traumatisme appréciable. Les gencives sont saignantes.

Le reste de l'examen saumatique est à peu près négatif.

L'abdomen n'est nullement douloureux. L'épigastre et l'hypocondre droit, siège des douleurs du début, sont maintenant de sensibilité normale. La palpation n'y révèle aucun signe objectif pathologique.

La recherche du sang dans les selles par les réactions de Weber-Boas et de Meyer a donné un résultat fortement positif à diverses reprises : ces selles avaient d'ailleurs un caractère très nettement mœlénique qui avait fait songer à l'ulcère gastrique.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés. Il n'existe aucune douleur le long des os des membres.

L'examen des poumons ne révèle aucun signe anormal en dehors d'une légère tachypnée.

Le cœur est régulier, battant à 120 à la minute. On ne perçoit, à son niveau, aucun souffle organique ni fonctionnel. La tension est de 14-7 au Vaquez.

Le système nerveux paraît indemne ; il n'existe pas de syndrome neuro-anémique ; les réflexes patellaires sont peut-être légèrement diminués.

Les urines ne renferment ni albumine, ni sucre, ni sang. La réaction de Gmelin y est positive.

La température oscille entre 38° et 39°.

Un examen du sang pratiqué le 20 février 1927 a donné les résultats suivants :

Globules blancs.....	19.000
Globules rouges.....	1.352.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57 %
Grands mononucléaires	1,5 %
Moyens mononucléaires	8 %
Lymphocytes	17 %
Myélocytes	12,5 %
Cellules souches	4 %

On relève, en outre, 28 hématies nucléées pour 100 leucocytes, se répartissant de la façon suivante :

Normoblastes à protoplasme acidophile.....	19
Normoblastes à protoplasme polychromatophile..	2
Mégaloblastes à protoplasme acidophile.....	3
Mégaloblastes à protoplasme polychromatophile..	3
Hématie primordiale à protoplasme basophile....	1

Un assez grand nombre de normoblastes ont un noyau picnotique bilobé, en trèfle, ou même muriforme ; quelques-uns ont un protoplasme de grandes dimensions autour d'un petit noyau extrêmement coloré.

Ajoutons que l'épreuve de Ducke montre une augmentation du temps de saignement qui se prolonge pendant 31 minutes.

Une hémoculture pratiquée le 22 février est restée négative.

Devant l'intensité de l'anémie et la persistance de l'épistaxis, on décide de recourir à la transfusion du sang.

Une première injection de 100 cc. de sang (groupe 2), fournie par la dévouée surveillante du service est effectuée le 21 février sans résultat appréciable. On la fait suivre d'administration de chlorure de calcium par voie buccale et par voie intraveineuse, ainsi que de sérum équin et de gélatine par voie sous-cutanée.

Le 24 février, une nouvelle transfusion de 100 cc. provenant du même donneur est pratiquée.

Le syndrome hémorragique n'en persiste pas moins ; de nouvelles épistaxis se produisent accompagnées de melœna.

Le pouls atteint 132 pulsations à la minute ; la tension reste basse.

Le 28 février, une amélioration semble se produire, les selles redeviennent normales d'aspect.

Le 2 mars, transfusion de 110 cc. qui paraît consolider cette amélioration ; mais, le 3 mars, la température atteint 39°.

Dans la nuit se produit un melœna abondant. Le 4 au matin la température est tombée à 36°8. L'état général s'aggrave rapidement.

On pratique, très lentement, une injection intraveineuse de lobe postérieur d'hypophyse (1/2 lobe dans 30 cc. d'eau chlorurée). Le soir, on fit 10 cc. d'anthrème.

Quelques heures plus tard la malade entre dans un état de collapsus et succombe dans la nuit.

EN RÉSUMÉ, nous avons vu évoluer chez cette malade un syndrome d'anémie pernicieuse hémorragipare dont l'origine restait à préciser. Le résultat négatif de l'hémoculture, et l'absence d'antécédents rhumatismaux et de signes d'auscultation cardiaque rendaient peu vraisemblable l'hypothèse d'une endocardite aiguë de forme lente. Le jeune âge de la malade éloignait l'idée d'un cancer, tandis que la constatation de mégakaryoblastes et l'absence de toute étiologie spécifique ou toxique pouvait faire pencher en faveur d'une anémie pernicieuse primitive ou anémie de Biermer.

L'autopsie pratiquée le 6 mars 1927 montra un ulcère cancérisé de l'estomac ayant déjà essaimé à distance.

On trouva en effet, au niveau de la petite courbure de l'estomac une zone extrêmement dure et mal limitée. L'ouverture de l'estomac montre une

surface indurée, creusée d'une ulcération ronde, s'étalant en selle sur la petite courbure et sur les deux faces de l'estomac.

L'ulcère a les dimensions d'une pièce de 5 frs ; il est au contact presque immédiat du cardia. Le fond de l'ulcère repose sur un ganglion induré ; les bords saillants coupés à l'emporte pièce, en rebord de pot de chambre, donnent l'image classique de l'ulcus ancien. On ne peut à l'autopsie que soupçonner la cancérisation de cet ulcus ancien.

Le pancréas est augmenté de volume et induré, le foie apparemment sain sans néoformation ; la rate est petite, l'intestin grêle et le gros intestin contiennent du sang noirâtre, sans lésions pariétales. Les reins sont anémiés, les capsules surrénales normales ; les poumons sont remplis d'œdème : Il n'y a pas de métastases macroscopiques appréciables.

Les ganglions trachéobronchiques sont augmentés et anthracosiques. Le cœur est normal : pas d'endocardite.

Les os longs n'ont pas été explorés.

L'examen histologique de l'estomac montre l'existence d'un ulcère qui creuse en profondeur jusqu'à la séreuse ; la musculuse n'existant qu'au niveau des bords de l'ulcère et faisant défaut au niveau du fond.

Le fond de l'ulcère est occupé par un tissu fibreux qui est le siège d'une infiltration néoplasique très modérée du type du cancer alvéolaire.

Les cellules irrégulières de forme ont un noyau fortement coloré. On note par places quelques figures de karyokinèse, du reste assez rares.

Le point de départ de l'infiltration néoplasique au niveau de l'ulcus est difficile à préciser, car on ne saisit pas sur les coupes de zone de transition avec la muqueuse saine : les bords de l'ulcus sont sains et quelques travées néoplasiques se voient au milieu de la perte du substance de l'ulcus.

Sur les bords de l'ulcération, au-dessous de la musculieuse se remarquent quelques lymphatiques gorgés de cellules néoplasiques.

Au-dessous du fond de l'ulcération, séparé d'elle par une mince couche conjonctive, un gros ganglion apparaît beaucoup plus nettement cancérisé et en transformation avancée.

EN RÉSUMÉ : ulcère ancien récemment cancérisé. Dans les poumons nombreuses métastases cancéreuses miliaries avec multiples karyokinèses (granulie cancéreuse).

Les reins ne présentent pas de métastases ainsi que le foie et le pancréas.

La rate présente une grosse hyperplasie pulpaire, et on y constate la présence de pigments ferriques en quantité modérée.

La moelle osseuse (impression de moelle costale) à côté d'une grosse prédominance de myélocytes neutrophiles présente quelques myélocytes éosinophiles et d'assez nombreux érythroblastes, la plupart du type normoblaste, quelques-uns du type mégaloblaste. On ne voit pas sur les empreintes de cellules néoplasiques. Mais, naturellement cela ne veut pas dire qu'il n'y en ait pas en d'autres parties du système médullaire.

*Observation prise dans le service du PROFESSEUR LÆPER
à l'Hôpital de la Pitié — Avril 1929.*

Van D..., âgé de 37 ans, entre à la Pitié le 8 avril 1929, pour des douleurs gastriques rebelles à tout traitement.

Depuis 1922, ce malade souffrait par crises se répétant à intervalles variables : c'étaient des douleurs épigastriques violentes survenant vers 3 ou 4 heures de l'après-midi. Il fut opéré en 1921 et en 1922.

En 1921, on enlève l'appendice ; en 1922, on pense plus fermement à un ulcus, mais le chirurgien ne trouve qu'un énorme paquet d'adhérences sous hépatiques qu'il libère, sans apercevoir de lésions gastriques.

En 1923, survient une hématemèse de sang rouge, rutilant, d'abondance moyenne, et accompagnée d'un peu de méléna.

A cette époque, les douleurs ne sont pas très intenses, les crises sont moins nettes, et le malade peut vaquer à ses occupations. Mais cette accalmie relative est de courte durée et, en 1925, les douleurs réapparaissent avec une acuité qu'elles n'avaient encore jamais connues jusque-là.

Le diagnostic d'ulcère invétéré est posé très fermement. On pratique une troisième intervention. On libère des adhérences périgastriques nombreuses qui s'étaient reformées. Mais, l'examen de l'estomac ne permet de constater cette fois encore aucune altération pariétale appréciable à la vue ou au palper.

Calmées passagèrement, les crises douloureuses se produisent à nouveau en 1928. En 1929, les douleurs sont atroces, permanentes, continues, rebelles à toute thérapeutique, et c'est alors que le malheureux Van D..., amaigri, épuisé, entre à l'hôpital.

Un examen radiographique, immédiatement pratiqué, montre une image typique de sténose médio-gastrique, rigide, irrégulière, tortueuse, dont la nature organique est indiscutable.

L'histoire si typique de ce malade, l'hématemèse, la sténose médiogastrique permettaient de poser facilement, malgré les constatations opératoires négatives, le diagnostic

d'ulcère invétéré de la petite courbure. Le malade fut placé en observation, en attendant qu'une atténuation des douleurs vint nous permettre de pratiquer un tubage.

Malheureusement, l'amélioration escomptée ne se produisit pas : tout au contraire, les douleurs devinrent chaque jour plus intenses, tandis que l'état général du malade s'altérait davantage.

Le malade était dans le service depuis une vingtaine de jours quand, brusquement, le 5 mai au matin, nous fûmes frappés par une altération très notable du facies, qui était pâle et terreux : les yeux étaient cernés, le nez pincé, la voix faible. La température était montée à 38°. Dans les jours suivants, cette aggravation se confirma. On était frappé par la pâleur du malade ; c'était une pâleur extrême, la peau était jaunâtre, cireuse ; les muqueuses étaient exsangues, les lèvres décolorées, les conjonctives blanc jaunâtre ; en même temps, le malade est prostré, abattu, essoufflé au moindre mouvement. Le pouls est rapide, petit, instable, hypotendu, parfois presque imperceptible.

La température est à 38° 5.

L'examen des selles et des urines fit découvrir une hémorragie intestinale d'abondance moyenne, ainsi qu'une hématurie de courte durée : hémorragies manifestement insuffisantes pour expliquer une anémie aussi intense.

Du reste, le teint, qui était nettement jaunâtre, faisait naître bien plutôt l'idée d'une anémie par hémolyse.

L'examen du sang confirma cette impression clinique.

Il existait un syndrome hématologique complexe, comprenant à la fois des éléments d'anémie pernicieuse et des éléments d'ictère hémolytique.

On comptait seulement 970.000 globules rouges par millimètre cube. Anisocytose et poïkilocytose étaient peu marquées, les hématies nucléées étaient très rares. D'autre part, il y avait au moins 10.000 globules blancs, dont 70 % de polynucléaires. Pas de myélocytes. Le temps de saignement (10 minutes) et le temps de coagulation (15 minutes) étaient allongés. Le caillot se rétractait lentement et incomplètement.

L'étude de la résistance globulaire montra que l'hémolyse commençait déjà dans le sérum à 9 pour 1.000.

Elle était à peu près complète dans le sérum à 7 pour 1.000.

En somme, on avait les signes hématologiques d'une anémie pernicieuse hémorragique, de type hypoplasitique, avec une fragilité globulaire extrêmement prononcée.

La situation était grave. L'évolution fut très rapide. En une dizaine de jours, malgré trois transfusions sanguines, le malade tomba dans une cachexie de plus en plus alarmante, et mourut dans la nuit du 18 au 19 mai. Sur la courbe de température, s'étaient inscrites, au cours de cette évolution rapide, trois poussées fébriles successives à 38° 5, séparées par des périodes d'hypothermie atteignant 34° 5.

A l'autopsie, on découvrit au milieu d'un fouillis d'adhérences serrées, un estomac complètement accolé au pancréas, qu'il fallut enlever avec lui pour ne pas déchirer la paroi gastrique. Il existait sur cet estomac, deux ulcères. L'un tout petit, antérieur, était un ulcère simple, d'aspect récent, et cependant profond, creusé en arrière en plein tissu pancréatique. Tout autour, la paroi gastrique était épaissie et sclérosée sur une large étendue. C'était l'aspect d'un vieil ulcus calleux ; mais la dégénérescence néoplasique, ne fut reconnue qu'au microscope.

L'ulcère calleux à bords nets était creusé dans le pancréas : une infiltration leucocytaire très importante semblait en rapport avec un processus inflammatoire en pleine évolution. Mais on distinguait facilement, en plusieurs points des bords et du fond de l'ulcus, des traînées irrégulières de cellules néoplasiques absolument caractéristiques, peu nombreuses, et très limitées.

*
**

Dans les observations que nous venons de reproduire il s'agit bien d'anémies pernicieuses.

Nous allons rappeler brièvement les faits cliniques et hématologiques qui caractérisent l'anémie pernicieuse et, nous montrerons que nos observations rentrent dans son cadre.

L'ANÉMIE PERNICIEUSE :

C'est un syndrome caractérisé par la déglobulisation extrême du sang et la gravité de son pronostic.

A. — *Au point de vue clinique*, le malade présente une asthénie et une pâleur très marquée avec décoloration des muqueuses.

Les hémorragies (hématémèse, mœlena, épistaxis, métrorragie) sont habituelles, de même que les taches purpuriques et les ecchymoses.

Il est également fréquent de constater des troubles digestifs avec anachlorydrie, des souffles vasculaires, de l'hypotension, des signes nerveux, des douleurs au niveau des épiphyses, de l'urobilinurie, enfin, fréquemment de la fièvre.

B. — *L'examen du sang* : nous retiendra plus longtemps.

Il est fluide et pâle, le nombre des globules rouges est très diminué et tombe à 1.000.000, 800.000 et même moins.

Pour les formes sans infections, il y a en même temps leucopénie avec mononucléose.

La coagulation in vitro est habituellement normale souvent à type plasmatique. Les globules se sédimentent rapidement et, l'irrtractilité du caillot marche de pair avec la diminution des hématoblastes.

— Le temps de saignement est augmenté.

— L'hémoglobine est diminuée, mais, cependant la valeur globulaire se montre supérieure à l'unité.

— La résistance globulaire est variable, souvent diminuée, parfois augmentée. Dans ce dernier cas elle témoignerait d'un processus de défense vis-à-vis des facteurs hémolytiques. Pour May l'augmentation de la résistance maxima serait un signe de régénération sanguine.

L'étude du sang après étalement et coloration donne des renseignements sur la rénovation sanguine.

Deux grandes formes :

a) *La forme plasmatique* s'accompagne de réaction myeloïde.

On constate de l'anisocytose, de la poikilocytose de la polychromatophilie et de l'hypercytochromie.

En outre existe des hématies granuleuses.

— Mais la constatation la plus importante est celle des globules rouges à noyau (2 à 5% des globules blancs.)

1) Habituellement il s'agit de *normoblastes* ayant la dimension du globule rouge normal, à protoplasma acidophyle ou polylobé ou en voie d'expulsion marginale. La prédominance de ces normoblastes permet d'individualiser une forme orthoplastique.

2) Dans d'autres cas, il s'agit de mégalo blastes de dimension supérieure à celle du globule rouge normal et présentant un protoplasma acidophyle ou polychromatophile avec un noyau dont la chromatine est disposée en rayon de roue.

Leur prédominance a permis d'individualiser une forme métaplastique considérée comme de signification pronostic grave.

Réaction myéloïde. — Les myélocytes sont fréquents (2 à 5 %), ce sont des leucocytes qui normalement restent dans la moelle osseuse.

b) *Forme aplastique.* — Il n'y a pas de réaction myéloïde. Les globules rouges sont de dimension normales sans polychromatophilie — pas de globules rouges à noyau, pas de myélocytes.

On observe surtout dans ces formes l'irréductibilité du caillot avec baisse considérable des hématoblastes (moins de 100.000 au mmc. au lieu de 400.000).

L'examen du plasma y montre une diminution des albumines totales constatable par la réfractométrie.

Rarement on a pu y déceler la présence d'isolsine.

c) *Au point de vue anatomopathologique.* — On est frappé par la décoloration générale des viscères avec quelques taches ecchymotiques.

Il existe aussi un certain degré de dégénérescence graisseuse au niveau du foie, de la rate, des reins, du tube digestif.

Beaucoup plus intéressante est l'étude de la moelle osseuse et de la rate.

La moelle osseuse examinée au manubrium sternal ou à la tête humérale, montre en cas d'anémie plastique des signes de reviviscence : elle reprend le caractère de moelle rouge dans les régions où elle l'avait normalement perdu.

A la place des cellules graisseuses, on trouve une quantité considérable de leucocytes (polynucléaires, myélocytes, formes embryonnaires) et en même temps une grande abondance d'hématies et de globules rouges à noyau.

Dans les formes aplastiques au contraire, la moelle est atrophiée et ne contient que de rares éléments.

La rate présente une réaction myéloïde discrète : quelques myelocytes dans les sinus. Elle renferme surtout des lésions hémolytiques sous forme de réaction macrophagique et de sclérose pigmentaire.

Pour l'observation du Hayem il n'a malheureusement été procédé à aucun examen du sang ni des organes hématopoïétiques (rate, moelle osseuse). Mais l'anémie apparue brusquement, les hémorragies répétées, les souffles vasculaires, la pâleur et l'adynamie extrême, l'évolution brutale, nous permettent bien d'affirmer qu'il s'agissait là d'anémie pernicieuse.

Marcorelles dans son observation décrit une anémie de type plastique avec réaction myéloïde.

L'observation de MM. Caranot, H. Bernard et Boltanski est encore beaucoup plus typique :

C'est une anémie pernicieuse à évolution foudroyante. On retrouve là tous les signes cliniques que nous avons décrits : pâleurs extrême des téguments et des muqueuses.

Des hémorragies diverses : nasales, utérines, des hématoméses, du mœlena, et enfin des ecchymoses.

Des poussées fébriles.

Cette anémie s'accompagne de leucocytose à prédominance de polynucléaires.

C'est également une *forme plasmatique* avec réaction myéloïde (12,5 % de myelocytes), il existe également des hématies nucléées, (normoblastes et mégalo blastes) très abondantes.

En plus on constate une augmentation du temps de saignement.

Un point très particulier de cette observation c'est le caractère métaplastique de la réaction myéloïde. Il y a en effet chez cette malade une forte proportion de mégalo blastes, c'est-à-dire d'hématies nucléées dont le noyau volumineux à chromatine en damier est entouré d'une mince bordure protoplasmique, soit polychromatophile, soit acidophile.

Les auteurs étrangers attachent une importance très grande à la présence des mégalo blastes comme caractéristique des formes primitives ou tout au moins cryptogénétique de l'anémie pernicieuse.

Cependant, il s'agit bien là d'une forme symptomatique. Beaucoup d'auteurs ont signalé une réaction mégalo blastique très légère dans un certain nombre d'anémies pernicieuses franchement symptomatiques, mais dans ce cas elle est particulièrement intense.

Notre observation reproduit bien le type clinique de l'anémie pernicieuse ; mais, la formule est plus complexe et fait penser à une hémolyse brutale.

En effet il existe à la fois des éléments d'anémie pernicieuse et des éléments d'ictère hémolytique.

On note une diminution considérable des globules rouges et en même temps une fragilité globulaire marquée. Il semble que les globules n'ont pas eu le temps de réagir contre l'agent hémolysant et d'augmenter leur résistance.

On constate de l'anisocytose, de la poïkilocytose, des hématies nucléées, mais en petit nombre.

Enfin, un autre point particulier est l'énorme leucocytose à 70 % de polynucléaires.

Il y a donc là les signes d'une anémie pernicieuse hémorragique à type hypoplastique.

L'interprétation des faits que venons d'exposer n'est pas aisée. Comment expliquer l'apparition brutale de ces hémolyses massives. Pourquoi atteignent-ils dans l'ulcéro-cancer, une intensité qu'ils n'atteignent habituellement ni dans l'ulcère simple, ni dans le cancer primitif.

De nombreuses théories ont cherché à expliquer ces anémies ; nous allons voir si elles peuvent s'appliquer aux cas que nous avons envisagés.

I

Hémorragies au niveau du Cancer Ulcéré

On a pensé que les hémorragies répétées, surtout les hémorragies occultes journalières entraînant une soustraction lente mais continue de sang peuvent causer une anémie plus ou moins prononcée.

L'hématémèse très abondante et brutale peut entraîner une anémie aiguë parfois mortelle.

Pour nos observations, ces deux facteurs ne peuvent pas entrer en ligne de compte.

L'action lente des hémorragies occultes ne pouvait pas avoir le temps de se manifester, car, l'évolution fut trop brutale. D'autre part les hématémèses et mœlena constatés n'ont pas été assez abondants pour entraîner une anémie aiguë ; ils semblent d'ailleurs se confondre dans le tableau clinique de l'anémie pernicieuse, au même titre que les épistaxis, les métrorragies, les ecchymoses.

II

Les Métastases Cancéreuses dans les Os

Elles peuvent avoir une importance plus grande.

Marcorellés, dans sa thèse, sépare très judicieusement les cas de cancer avec anémie qui présentent ou ne présentent pas de métastases osseuses.

Quant au mode d'action de ces métastases, il a été l'objet de nombreux travaux (Epstein, 1896 ;

Frese, 1900 ; L. Kast ; Kurpjuweit, 1903 ; Rotky ; Schleip, 1906 ; H. Hirschfeld, 1901 et 1902 ; Von Rotnisky ; Ad. Heinrichsdorf, 1912). Les avis ne sont pas très partagés.

a) Tous admettent l'action mécanique d'étouffement de la moelle osseuse (myélophthisie) par les masses néoplasiques en métastase, action proportionnelle au développement même des métastases et qui s'ajoute à l'action des toxines néoplasiques.

b) D'autres admettent que le cancer manifeste son action toxique sur la moelle par irritation (myélotoxicose) : Epstein-Heinrichsdorf) et entraîne ainsi l'hyperchromie des hématies et la réaction normo-mégaloblastique. Pour Rieux, les déviations marquées de la formule sanguine (réaction normo-mégaloblastique et hyperchromie) correspondent dans la majorité des cas à l'existence d'une métastase reconnue de la moelle osseuse.

Pour une tout au moins de nos observations, on peut admettre la possibilité d'une métastase osseuse : Il s'agit de la malade de MM. Carnot, H. Besnard et Bolvanski. Il existait en effet une granulie pulmonaire et, rien ne prouve, malgré l'examen négatif de la moelle sternale, que si on avait pu pratiquer un examen de la moelle osseuse des divers os longs, on n'y eut pas trouvé de métastases.

C'est en effet à des métastases de cette nature qu'on serait tenté d'attribuer l'intensité toute particulière de la réaction myeloïde qui se chiffrait chez ce malade par 12,5 % de myelocytes et près de 30 % d'hématies nucléées.

Dans nos autres observations, nous nous trouvons en présence de lésions néoplasiques à leur extrême

début et qui n'ont sûrement pas eu le temps d'entraîner des métastases osseuses.

Nous concluons en disant que, les métastases médullaires auraient pu être (à supposer qu'elles aient existé) un facteur adjuvant très appréciable d'anémie; mais il ne semble pas qu'elles fussent à expliquer ces anémies suraiguës.

III

L'Inanition

On ne peut guère l'invoquer ici comme cause d'anémie; car, la rapidité de l'évolution lui empêchait de produire ses effets.

Il n'existe d'ailleurs pas de parallélisme net entre l'inanition des cancéreux et l'anémie.

On a déjà remarqué que dans les lésions pyloriques empêchant la nutrition l'anémie peut être moins intense que dans des cas de tumeur qui ne gênent en rien l'évacuation gastrique et permettent une alimentation suffisante.

Deux observations du Professeur Læper viennent à l'appui de cette thèse: Elles portent sur des malades atteints de cancers gastriques et montrent que ces malades améliorés au point de vue poids et de la reprise des forces ne voyaient pas changer leur anémie.

IV

L'Hémolyse

Nous avons déjà prononcé le mot d'hémolyse massive: En effet tout prouve qu'il s'agit d'hémolyses massives.

La présence d'hématies nucléées, de normo ou de mégalo blastes, de myelocytes élimine l'anémie par aplasie.

Dans les deux cas où elle fut examinée, la moelle osseuse est rose au lieu d'être jaune et présente une grande activité ; contenant de nombreuses figures de karyokynèse, des myeloblastes, des normoblastes et des myelocytes de tout ordre.

Tous ces éléments témoignent d'une rénovation sanguine entraînée par une destruction globale intense : cette dernière ne peut être due qu'à une hémolyse massive.

Une question se pose : D'où proviennent ces toxines, ces hémolysines et comment peuvent-elles agir si brutalement ?

Il faut rechercher ces hémolysines ou toxines :

- 1) Dans l'estomac et le tube digestif,
- 2) Dans les sécrétions cancéreuses et les modifications humorales de l'organisme que le cancer entraîne.

Nous essaierons ensuite d'expliquer leur mécanisme.

L'Achylie Gastrique

Depuis déjà longtemps on avait remarqué la coïncidence d'une achylie gastrique avec de nombreux cas d'anémie pernicieuse.

Knud Faber et ses élèves l'ont noté dans 46 cas sur 51 de maladie de Biermer.

Loin d'être une conséquence de l'intoxication qui crée l'anémie, elle en apparaît maintenant comme une cause prédisposante essentielle.

Elle peut même précéder parfois à très longue échéance l'apparition de symptômes cliniques caractérisés :

Une malade de Weinberg, examinée en 1907 à l'occasion de troubles dyspeptiques, fut trouvée achylique, l'anémie dont elle mourut en 1922 commença cliniquement en 1918.

Au cours de ces achylies persistantes et bien avant que n'apparaissent l'anémie pernicieuse, il existe déjà des modifications sanguines caractérisant une véritable phase pré-clinique de la maladie : Le taux de l'hémoglobine est diminué, la valeur globulaire est accrue, le diamètre moyen des hématies est augmenté, et ce signe, si l'on en croit les travaux de Price Jones en serait le signe caractéristique essentiel.

Il n'y a pas encore à ce stade de signes d'hyperhémolyse.

Dans les cas qui nous occupent, nous n'envisageons que l'achylie secondaire à un cancer. Nous savons que presque toujours le cancer de l'estomac s'accompagne de troubles profonds des sécrétions stomacales dont la plus importante est la diminution ou même l'absence d'acide chlorhydrique.

Il ne semble pas que l'achylie gastrique puisse être considérée comme une des causes directes de l'anémie pernicieuse, mais bien comme un état favorisant l'infection intestinale, c'est-à-dire la formation de toxines hémolytiques et leur résorption.

A l'état normal, la flore microbienne saprophytique de la bouche et du colon est très riche et très variée. Le contenu de l'estomac ou de l'intestin grêle est stérile ou très pauvre en germes; car la

sécrétion acide de l'estomac rend le milieu impropre à la culture des colonies microbiennes. D'autre part, le péristaltisme du grêle et la valvure iléo-cæcale s'oppose au reflux ascendant du contenu colique.

En présence d'une achylie gastrique, en prélevant aseptiquement au moyen de la sonde d'Einhorn du liquide duodénal, on trouve jusqu'à 40 ou 50.000 colonies microbiennes par centimètre cube alors que chez un sujet normal il n'y a que 4 à 5.000.

D'après Van den Reiss il y aurait dans ce liquide de nombreux bacilles de la putréfaction (*putrificus* et *sporogènes*) et des clostridies ; on a trouvé aussi le streptocoque hémolytique, le pyocyanique, le *streptococcus mucosus*, des anaérobies diverses.

Herter, Dimons, Kahn, Torrey ont mis en évidence la fréquence et l'abondance du bacille *perfringens*, et, ils ont pu reproduire chez l'animal au moyen des toxines de ce microbe, soit l'hémoglobi-nurie, soit l'anémie pernicieuse.

Ces microbes proviennent souvent du côlon par propagation ascendante ; mais, les auteurs anglo-américains ont montré qu'il fallait faire aussi une large part aux infections d'origine buccale : si légères soient-elles, elles deviennent une source dangereuse d'infection intestinale quand la défense acide de l'estomac fait défaut.

Hunter a retrouvé d'ailleurs dans le chyme duodénal des achyliques ces germes d'origines bucco-pharyngée, sous forme de streptocoque hémolytique, de *streptococcus longus*.

Knott a démontré que le contenu duodénal devenu exagérément alcalin par suite de l'achlorhydrie, constitue un excellent milieu de culture pour les germes descendants et ascendants. Il y trouve le streptocoque dans 97 % des cas, le colibacille dans 94 %. Souvent, ces espèces sont hémolytiques, mais, à l'exception du *perfringens*, on ne peut pas affirmer que la production des toxines hémolysantes appartiennent en propre à une espèce microbienne donnée.

Hurst et André Lemaire admettent que l'infection stomacale et intestinale aboutit à la production de deux groupes de toxines.

Dans le groupe des hémotoxines, certaines substances agissant sur la moelle osseuse provoquent de sa part la réaction qu'on est accoutumé de voir dans toute anémie sévère (normoblastes, poikilocytes, polychromasie, basophilie et augmentation du diamètre moyen des hématies). D'autres sont hémolytiques et entraînent l'anémie et la bilirubinémie.

Parfois ces deux syndromes d'activité médullaire macroblastique et d'hémolyse sont dissociés.

L'autre groupe est celui des neurotoxines qui peuvent ou non s'associer aux hémotoxines ; elles ont une action élective sur le système nerveux que nous ne discuterons pas ici.

La théorie que nous venons d'exposer selon laquelle, l'infection intestinale favorisée par l'achylie créait des toxines hémolytiques ne rallie pas les suffrages de tous les auteurs.

Tous n'admettent pas que le rôle de l'achylie se borne à permettre l'invasion du grêle et de l'estomac par la flore buco-pharyngée.

L'achlorhydrie n'est pas un trouble purement gastrique; les sécrétions biliaires et surtout pancréatiques sont normalement conditionnées et déclenchées par le passage du chyme acide dans le duodéum. L'absence d'acide chlorhydrique doit donc provoquer des désordres physiopathologiques qui dépassent l'estomac. On a en effet maintes fois signalé l'insuffisance de la sécrétion externe du pancréas dans la maladie de Biermer. Pour de nombreux auteurs l'absence de trypsine dans les selles est la règle dans les achylies gastriques. Souvent les graisses ne sont ni dédoublées ni absorbées, et Stolzner a émis l'hypothèse que dans la maladie de Biermer l'anémie est due à l'insuffisance digestive et aux troubles d'absorption qui en résultent.

La synthèse des graisses n'étant plus réalisée par l'intestin la pénétration des savons devient possible et on connaît leurs propriétés hémolytiques.

C'est à la suite de ces différentes constatations que Mouzon a écrit : « L'achylie gastrique n'est pas seule à entrer en ligne de compte, peut-être doit-on la considérer surtout comme un témoin de l'importance que présente le déficit des sécrétions digestives dans cette maladie ».

Malheureusement cette conception n'a pas été confirmée et A. Lemaire fait justement remarquer que le régime pauvre en graisse qu'on a préconisé dans les anémies infantiles n'a fait souvent qu'aggraver la maladie, tandis que le régime gras a plutôt une influence heureuse, et jamais une alimentation surchargée en graisse n'a pu provoquer un syndrome anémique.

Mais, les aliments étant mal digérés, ne peut-on pas admettre la formation de toxines alimentaires

hémolysantes au niveau du tube digestif, et dont l'action s'ajouterait à celle des toxines microbiennes ?

L'achylie a-t-elle pu avoir un rôle prépondérant dans les cas qui nous occupent ?

Classiquement, dans l'ulcère de l'estomac il existe une hyperchlorhydrie marquée rendant par conséquent le milieu impropre à des cultures microbiennes.

Dans l'ulcère récemment cancérisé, cette hyperchlorhydrie persiste au début. Mais, existait-elle encore dans nos cas d'anémie aigue ?

Cette hyperchlorhydrie n'a été constatée que par Hayem et encore doit-on ajouter qu'elle était peu marquée et que ceci se passait bien avant l'apparition de l'anémie aigue.

Il est très vraisemblable que des toxines hémolytiques alimentaires et microbiennes se soient formées dans l'estomac de ces malades : Chez tous les malades de Hayem comme chez le nôtre existait une sténose pylorique ou médiogastrique, condition éminemment favorable aux fermentations toxiques comme aux pullulations microbiennes ; ces dernières ayant pu se développer dans de pareilles conditions même malgré une certaine teneur en acide chlorhydrique.

Nous aurions désiré pouvoir vérifier par le tubage la présence d'éléments microbiens virulents hémolytiques dans la cavité gastrique ou duodénale de notre sujet ; mais cette recherche n'a pu être menée à bien en raison de l'état précaire du malade qui nous a obligé d'interrompre le tubage.

Toutefois l'apparition habituelle, concurremment avec les accidents anémiques, dans notre observation, et dans celle de Caranot, d'une poussée fébrile à 38° ou 39°, parfois même d'une fièvre oscillante ou continue, l'existence d'une leucocytose polynucléaire importante, le développement observé par Hayem d'une phlegmatia alba dolens allant de pair avec les phénomènes anémiques sont de bons arguments en faveur de la large part qu'a l'origine toxico microbienne dans ces accidents impressionnants.

Les Sécrétions Cancéreuses et les Modifications humorales de l'organisme que le Cancer entraîne

LEUR ACTION HÉMOLYTIQUE

On sait que le cancer provoque toujours dans l'organisme des troubles profonds de l'état général.

Une remarquable étude de MM. Lœper, Forestier et Tonnet parue dans « Paris Médical » du 17 février 1923 analyse les modifications sanguines entraînées par le cancer.

« Le sang lieu de passage des produits éliminés, milieu nutritif de tous les tissus néoformés traduit son encombrement ou sa spoliation par un accroissement ou une réduction de ses éléments normaux, voire par l'apparition d'éléments nouveaux et pathologiques ».

Ils constatent deux ordres de substances en excès dans le sérum ; des albumines étrangères et leurs dérivés et des lipoides non cholestériniques, ce qui explique un certain nombre de réactions pathologiques du sang cancéreux et en particulier son action hémolytique qui nous intéresse tout spécialement.

L'ANÉMIE DES CANCÉREUX

Depuis longtemps on a étudié l'anémie des cancéreux.

La plupart de ces études portèrent sur les cancers digestifs, et, toutes s'accordent à mettre en évidence les nombreux signes de rénovation sanguine. On trouve en effet en grande quantité dans le sang des cancéreux anémiques : myélocytes, normoblastes, cellules de Turck, mégaloblastes.

Crile en étudiant la résistance globulaire chez les cancéreux l'a trouvé augmentée.

Lang a étudié spécialement la résistance des globules rouges au cours du cancer de l'estomac. Parmentier et Salignat ont étudié la résistance globulaire dans le cancer et l'ulcère de l'estomac ; ils ont reconnu qu'elle était augmentée d'une façon générale dans les cas de cancer, tandis qu'elle était normale ou presque dans les cas d'ulcère saignant : Chez les cancéreux, la résistance étant d'autant plus grande que la cachexie était plus avancée.

Quelle est la cause de cette augmentation de la résistance globulaire ?

On pourrait croire qu'elle est due à l'infection surajoutée au cancer, car nous avons vu le pouvoir hémolysant de certaines toxines microbiennes.

Mais si celles-ci jouent un rôle dans les cancers infectés, dans les cancers non infectés on a constaté une augmentation de cette résistance globulaire. L'action des toxines propres du cancer ne fait pas de doute.

Marcourelles, Parmentier, Salignat expliquent ainsi cette augmentation de la résistance globulai-

re : « Il est vraisemblable qu'il s'agisse de poisons cancéreux qui circulent dans les sucs de l'organisme et qui aboutissent à l'hémolyse. La conséquence de cette hémolyse est en premier lieu l'anémie cancéreuse, et plus tard une réaction de l'organisme à la destruction des globules rouges, c'est-à-dire une augmentation de résistance de ces globules aux poisons hémolytiques cancéreux.

· Nous ne pouvons nous empêcher de citer à ce sujet une expérience très intéressante de Madame Gérard-Mangin.

Elle injectait à des lapins des extraits de tumeur : elle obtenait une hémolyse intense et beaucoup mouraient. Chez ceux qui avaient résisté, elle refit un peu plus tard la même expérience, et cette deuxième injection ne fit apparemment pas d'effets, comme si les lapins avaient été immunisés ; et elle constata chez ces derniers une augmentation de la résistance globulaire.

Les nombreux signes de rénovation globulaire montrent bien qu'il s'agit d'une anémie toxolytique ; et, la résistance globulaire le plus souvent augmentée est la preuve de l'existence d'une substance hémolytique cancéreuse.

Marcourelles écrit dans sa thèse que toutes les expériences faites à l'aide de toxines cancéreuses montraient que ces dernières avaient sur la déglobulisation une influence évidente.

L'action hémolytique des extraits cancéreux a été encore mise en évidence par Bard en 1901 et par Milian : Ils produisaient une hémolyse de globules rouges à l'aide de l'exsudat hémorragique d'une pleurésie cancéreuse. Cette hémolyse ne se produisait pas avec le liquide d'une pleurésie banale.

Nous pourrions encore citer les expériences de Küllmann en 1904, de Tallquist et Faust, de Weil, de Braza.

Tallquist a isolé des néoplasmes une série de substances grasses, de lipoides, analogues à ceux qu'il a découvert chez le botriocéphale, parasite à action très fortement anémiant et que d'autres ont découvert chez l'ankylostome.

Ferrati a fait remarquer que le pouvoir hémolytique des ankylostomasiques va de pair comme celui des cancéreux avec une augmentation dans le sang du pouvoir antitrytique.

Les recherches de Grawitz montrent aussi que les tumeurs jouissent in-vitro d'un pouvoir hémolytique.

Crile et Weil ont constaté l'action hémolytique du sérum dans presque tous les cas récents et dans 50 à 55 % des cas avancés.

Camus et Pagnez obtiennent aussi l'hémolyse par action sur les hématies du sérum cancéreux.

Tantôt, l'action s'exerce sur les hématies du porteur, tantôt sur celles de sujets normaux. Ainsi Ottemberg et Epstein trouvent des isolysines dans 28 cas sur 38, mais elles ne leur paraissent pas spécifiques. Ce sont aussi les conclusions de Weinberg et de Mello.

Deux expériences nous paraissent plus intéressantes.

Kelling constata que le sérum de cancéreux mis en présence d'hématies d'embryon de poulet les détruisait d'une façon constante.

Elsberg injecta des hématies déplasmatisées sous la peau des cancéreux et remarqua que cette injection était suivie de l'apparition d'un halo caractéristique dû à la destruction des globules.

Le halo n'apparaissait pas lorsqu'il s'agissait d'un sujet sain.

Cette substance hémotoxique a été recherchée dans le sérum par de très nombreux auteurs, parmi lesquels on peut citer : Pagnez, Alexandri, Crile, Epstein, Weinberg, Mello. L'action hémolytique du sérum cancéreux peut se manifester tantôt sur les hématies du porteur (endolysines), tantôt sur les hématies de sujets normaux (isolysines), tantôt sur les hématies d'animaux (heterolysines).

Ces heterolysines pour Alexandri et Crile seraient plus fréquemment constatées ; d'autres auteurs ont au contraire trouvé des hémolysines.

Essai sur le Mécanisme de l'Hémolyse : Le complexe protéo-lipodique

Grâce aux travaux du Professeur Lœper nous entrons avec le complexe proteo-lipodique dans une phase nouvelle de la pathogénie qui nous semble plus intéressante.

Il y a quelques années MM. Lœper, Debray et Faroy avaient entrepris des recherches sur l'action hémolytique du sérum cancéreux. Elles ne donnèrent d'abord que des résultats discordants.

Ils ne furent pas beaucoup plus heureux en employant les albumines du sérum seules, précipitées par l'alcool. Ils ont alors activé les albumines du sérum en les additionnant de lécithine à 5 % répé-

tant en somme pour les albumines du sang cancéreux l'expérience de Delezenne pour le venin de cobra. Avec ce mélange protéolécithique ils ont obtenu dans quelques cas une hémolyse des plus nettes.

Toutefois, là encore les résultats étaient inconsistants.

Récemment le Professeur Læper et de Sèze reprirent ces expériences.

Ils constatèrent que le sérum des cancéreux n'est presque jamais hémolytique ; les albumines du sérum des cancéreux sont rarement hémolytiques. Le complexe protéolécithique formé à partir du sérum des cancéreux est quelquefois hémolytique.

Ils se sont alors demandé si dans les expériences négatives, les globules rouges qui résistent à l'action de ce mélange ne sont pas tout au moins fragilisés par ce contact. En d'autres termes, ils ont voulu rechercher si la substance protéolécithique dans les cas où elle ne produit pas l'hémolyse ne diminuait pas tout au moins la résistance des globules en présence desquels on l'a placée.

Ils précipitèrent alors les albumines de plusieurs sérums de cancéreux anémiques, tantôt par de l'alcool et tantôt par de l'acétone. Ces albumines furent mélangées en proportion définie avec une solution de lécithine colloïdale pure après en avoir vérifié la neutralité ; et, des globules rouges humains furent placés au contact de ce nouveau complexe protéolécithique ainsi préparé.

Dans une série de tubes témoins, des globules rouges provenant du même sujet étaient mis en présence de lécithine colloïdale et de sérum artificiel.

Après séjour d'une heure à l'étuve on étudia la résistance des globules rouges ainsi préparés. Tantôt on ajoutait dans les quatre tubes goutte à goutte de l'eau distillée et on notait combien de gouttes étaient nécessaires pour produire l'hémolyse. Tantôt, après avoir isolé les globules rouges on pratiquait sur chacun des quatre groupes la mesure de la résistance globulaire par les procédés classiques.

Les expériences portèrent sur cinq malades tous atteints de cancer avec anémie considérable.

Dans la première série d'expériences, on vit qu'il fallait ajouter beaucoup moins d'eau distillée dans les tubes contenant le mélange albumine-lécithine que dans les tubes témoins.

Dans la deuxième série d'expériences, on constata que des globules rouges mis en contact pendant une heure avec le complexe protéo-lécithique, présentaient une résistance beaucoup plus faible que les globules rouges témoins.

Ces essais montrent donc de la façon la plus nette que le complexe protéo-lécithique possède à l'égard des globules rouges humains un pouvoir fragilisant très important. Au contraire, le pouvoir des albumines seules est tantôt nul, tantôt très faible. Jamais la lécithine colloïdale à elle seule n'exerce aucun pouvoir fragilisant. Ajoutons qu'un mélange préparé avec des albumines d'un sang normal est également inactif.

Le professeur Løper écrivait déjà en 1923 : « Il apparaît que l'hémolyse cancéreuse est due, comme l'hémolyse du venin de cobra, à un complexe, et que dans ce complexe entrent d'une part la lécithine et, d'autre part, une substance protéique contenue dans le sérum et précipitable par l'alcool

ou par l'acétone mais dont la nature exacte reste jusqu'ici indéterminée ».

L'expérience fut refaite en employant les albumines du néoplasme lui-même : en l'espèce les albumines d'un cancer du sein prélevé aseptiquement chez une femme morte dans un état d'anémie très prononcée.

On constata l'action fragilisante très intense du complexe protéo-lécithique ainsi préparé.

On refit plusieurs essais en employant non pas les globules d'un sujet sain, mais les globules du malade lui-même : la plupart des expériences ont donné une réponse négative.

Il semble bien que les globules rouges des anémiques cancéreux répondent à l'agression de la substance hémolytique contenue dans les humeurs par une augmentation notable de leur résistance. Augmentation qui, nous l'avons vu, a été souvent signalée.

Essayons maintenant d'expliquer l'apparition quasi instantanée, de ces déglobulisations intenses.

Il semble qu'on ne puisse invoquer un autre mécanisme qu'une résorption massive au niveau de la lésion gastrique de toxines hémolytiques particulièrement nocives.

D'où proviennent-elles ?

En premier lieu, du contenu de l'estomac.

Nous avons vu que le milieu était éminemment favorable à la formation de toxines microbiennes ou alimentaires. Celles-ci pouvaient même coïncider dans nos observations avec une certaine teneur en acide chlorhydrique du liquide gastrique, et l'action hémolysante de l'acide chlorhydrique se

joindrait alors à celle des toxines microbiennes ou alimentaires.

En second lieu du cancer.

Nous avons vu que des hémolysines sont élaborées par les cellules néoplasiques, et les études du complexe protéo-lécithique ont montré l'action fragilisante de ce dernier.

On ne peut cependant s'empêcher de remarquer que dans tous les cas que nous avons cités, il s'agit d'ulcus récemment cancérisé et que le tissu cancéreux est vraiment en quantité bien minime. Il est difficile d'admettre que de petits îlots néoplasiques puissent élaborer en quelques heures une dose de toxines capable de réaliser une anémie pernicieuse foudroyante.

Une hypothèse se présente à notre esprit. Si les toxines cancéreuses n'ont pu encore produire d'hémolyse, le complexe protéo-lécithique formé grâce à l'apparition du cancer a eu le temps de fragiliser les globules, rendant ensuite l'hémolyse plus facile.

Dans toutes les observations de Hayem, dans l'observation de Carnot, dans la nôtre, il s'agissait d'ulcères térébrants creusant en profondeur, parfois perforés, ouvrant en tout cas dans la barrière gastrique une vaste brèche, faisant communiquer largement la cavité de l'estomac avec le milieu intérieur.

On peut supposer que par cette porte d'entrée si largement ouverte puissent passer dans le sang des toxines hémolytiques formées dans l'estomac.

Ces toxines hémolytiques pourront agir d'une façon rapide et massive sur des globules rouges déjà fragilisés par le complexe protéo-lécithique, et, qui n'ont pas encore eu le temps de s'adapter aux

conditions de milieu en augmentant leur résistance, car le cancer est trop récent.

Nous résumons d'une façon un peu schématique en disant : Pour réaliser ces phénomènes d'hémolyse, toxique à évolution sùraigue il manque à l'ulcère les conditions de milieu permettant la pullulation microbienne et les fermentations ; au cancer la brèche large et profonde creusée en plein tissu sain permettant les résorptions massives.

CONCLUSIONS

1°) Il existe au cours des ulcéro-cancers des syndromes d'anémie pernicieuse d'allure foudroyante et évoluant en quelques jours vers la mort.

2°) Cette anémie pernicieuse peut être selon les cas plastique ou hypoplastique, exceptionnellement aplastique.

3°) Sa pathogénie reste obscure malgré les nombreux travaux auxquels ont donné lieu les anémies d'origine digestive.

La difficulté de l'explication vient de l'évolution particulièrement rapide de ces cas ; mais il semble qu'il faille faire jouer un rôle primordial au complexe protéo-lécithique qui caractérise le sérum des cancéreux et dont l'expérimentation a prouvé le rôle fragilisant.

Il faut tenir grand compte aussi des toxines hémolytiques alimentaires ou microbiennes libérées de l'appareil digestif de ces malades et qui viennent ajouter à la cause précédente leurs effets nocifs.

VU :

Le Président de la Thèse,

LCEPER

VU : *Le Doyen,*

BALTAZARD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

ASKANAZY. — De l'anémie due au botriocéphale et de la valeur pronostique des mégaloblastes dans le sang des anémiques. — *Zeitschr. für Klin. Med.*, XXVII, 5-6, 1905.

AUBERTIN. — La réaction du caillot et les hémato blasts dans les anémies. — *Société de Biologie*, 15 janvier 1905.

— Du parallélisme entre l'état du sang et l'état de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse. — *Semaine Médicale*, 15 août 1905.

— Les anémies par ankématopoïèse. — *Semaine Médicale*, 15 juillet 1908.

BARD (L.). — Les formes cliniques du cancer de l'estomac. — *Semaine Médicale*, 24 août 1904, n° 34, p. 265.

BLANC. — De la forme anémique du cancer de l'estomac. — *Thèse de Paris*, 1901.

CARNOT, H. BESNARD et BOLTANSKI. — Anémie pernicieuse hémorragique au cours d'un ulcéro-cancer de l'estomac. — *Paris Médical*, 2 avril 1927.

CHAUFFARD (A.) et J. TROISIER. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leur rapport avec les anémies graves. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 10 juillet 1908, n° 25.

CLERC et GUY. — Cancer gastrique et anémie pernicieuse.
— *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux
et du sang*, 1909, n° 4, p. 223.

CRILE (C.). — Hémolyse dans le cancer et la tuberculose.
— *Journ. Am. méd. Assoc.*, 12 déc. 1908, p. 2036.

DIEULAFOY. — Transformation de l'ulcère stomacal en
cancer. — *Clinique médicale de l'H. D.*, 1896-97,
vol. I, 13^e leçon, p. 249.

EINHORN. — Achylie gastrique et anémie pernicieuse. —
Méd. Record, 28 février 1903, et *Arch. für Verd.
Krank. Band IX* 1903, p. 147.

FABER et BLOCH. — Lésions anatomiques du canal diges-
tif dans l'anémie pernicieuse. — *Nord. Méd. Arch.*
XXXII, G, 1899, et *Zeitschr. f. Klin. Méd.* XL, 1, 2,
1900.

GIRARD-MANGIN. — De la toxicité des extraits cancéreux.
— *Soc. de Biol.*, 2 juillet 1909, 26 juin 1909.

GRAFE et ROHMER. — Sur la présence de substances hémoly-
santes dans le contenu de l'estomac et sur la
valeur de cette constatation pour le diagnostic de
cancer de l'estomac. — *Dent. Archiv. für Klin.
Med.* Bd XCII et Bd XCIV.

GRAWITZ. — Sur les anémies pernicieuses. — *Soc. Med.
Berlin*, 12 juin 1907.

HAYEM. — Du sang dans les anémies. — *Société de Bio-
logie*, 4 novembre 1876. *Académie des Sciences*,
3 et 10 juillet 1876.

— Un cas d'anémie cancéreuse. — *Médecine Mo-
derne*, n° 2 (1877).

- *Leçons sur les Maladies du sang*, Paris, 1900.
- D'un cas d'ulcéro-cancer. — *Presse Médicale*, 2 novembre 1901.
- KULMANN. — Hémolyse par extraits cancéreux. — *Berl. Klin. Woch.*, 22 février 1904.
- KURPUWEIT. — *Diagnostic des métastases malignes de la moelle osseuse par l'examen du sang*.
- LABBÉ (M.). — L'examen du sang peut-il servir au diagnostic du cancer. — *Journal des Praticiens*, 31 mai 1902.
- LEFMANN et FEY. — Hémolyse dans le cancer de l'estomac. — *Med. Klin.*, IV, p. 17-51.
- LEMAIRE (A.). — Anémie pernicieuse d'origine digestive. — *Le Progrès Médical*, oct. 1928, n° 24, p. 1802-1812.
- LÆPER, DEBRAY et FAROY. — L'anémie du cancer gastrique. — *Progrès Médical*, 26 mai 1921.
- LÆPER. — *Leçons de Pathologie digestive*, v^e série.
- LÆPER, FORESTIER et TONNET. — Les modifications humo-
rales des cancéreux. — *Paris Médical*, 17 février 1923, pp. 166 à 176.
- LÆPER et BINET. — La mesure de l'activité d'un suc gastrique par son action hémolytique. — *Presse Médicale*, mai 1920.
- LÆPER, MICHAUX et DE SÈZE. — Le complexe lipo-protéique du sang et l'anémie néoplasique. — *Progrès Médical*, 8 mars 1930, pp. 409 à 413.
(Masson, éditeur, 1931.)

LÉPER et DE SÈZE. — Les formes suraigües de l'anémie dans le cancer de l'estomac. — *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*. (Masson, éditeur), 1930.

MARAGLIANO et CASTELLINO. — Résistance des globules rouges au cours du cancer de l'estomac. — *Arch. ital. de Biol.*, 1903, p. 55.

MARTIUS. — Rapport de l'achylie et de l'anémie pernicieuse. — *Med. Klinick.* 1^{er} décembre 1904, année 1905, p. 1.

MARCORELLES. — Anémie et cancer de l'estomac. — *Thèse de Paris*, 1909-10.

MATHIEU. — Etude sur trois cas de cancer succédant à l'ulcère simple de l'estomac. — *Presse Médicale*, 15 juillet 1896.

OSLER (W.) et Mac CRAC (T.). — Lésions du tube digestif dans l'anémie pernicieuse. — *New-York Med. Journ.*, 19 mai 1900, p. 757.

OTTEMBERG (A.) et A. EPSTEIN. — The diagnostic value of hemolysis in cases of cancer. — *Arch. intern. Med. Chicago*, juin 1909.

POGGENPOHL (Serge de). — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin. — *Arch. de Méd. exp.*, nov. 1909.

J. RIEUX. — Anémie et cancer. — *Revue de Médecine*, 1920, pp. 505 à 519.

TIXIER. — Rapport entre les fonctions digestives et l'hématopoïèse. — *Thèse de Paris*, 1905-1906.

WEISSENBACH. — Les syndromes anémiques et leur traitement, 1924, pp. 114 à 119.
